

MALT 림프종을 수반한 쉘그렌 증후군

단국대학교 치과대학 구강악안면방사선학교실
한원정 · 차상윤 · 김은경

Sjögren's Syndrome Combined with MALT Lymphoma

Won-Jeong Han, Sang-Yun Cha, Eun-Kyung Kim

Department of Oral & Maxillofacial Radiology, School of Dentistry, Dankook University

ABSTRACT

Sjögren's syndrome is a chronic inflammatory disease that predominantly affects salivary, lacrimal and other exocrine glands. We report a case of Sjögren's syndrome combined with MALT (mucose associated lymphoid tissue) lymphoma which occurred in the parotid gland. A 57-year-old female with the complaint of painful swelling and lymph node enlargement was referred to our department. Sialograms of both parotid glands showed globular collections of contrast material uniformly distributed throughout the parotid gland. Salivary scintigraphy showed decreased uptake of the parotid gland. CT scan showed larger, slightly more dense parotid gland than normal and honeycomb glandular appearance. Also, It showed discrete, slightly more enhanced round mass in the left parotid gland. Histopathological finding showed replacement of salivary gland parenchyma with dense small lymphocytic infiltration having the feature of epimyoeplithelial islands. Kappa light chain restriction of interglandular plasma cell could be seen. (*Korean J Oral Maxillofac Radiol* 2000 ; 30 : 144-148)

KEY WORDS : Sjögren syndrome, lymphoma, parotid gland

쉐그렌 증후군(Sjögren's syndrome)은 외분비선인 타액선이나 누선등에 발생하는 자가면역질환으로 안구 건조증, 구강 건조증이 나타나며 류마치스성 관절염이 동반되기도 한다. 증상이 타액선이나 누선에만 한정된 경우를 원발성 쉘그렌 증후군이라 하고 류마치스성 관절염 등의 전신적인 질환과 함께 나타난 경우를 속발성 쉘그렌 증후군이라 한다.¹ 어느 연령에서나 발생되지만 주로 30-40대에서 호발하며 90-95% 이상이 여성이다. 쉘그렌 증후군과 관련된 결체조직 이상은 주로 류마치스성 관절염으로 환자의 15%가 쉘그렌 증후군을 가지고 있다.² 구강내에 나타나는 소견은 구강 건조증외에 쓴 입맛, 작열감 등이 있으며 원발성 쉘그렌 증후군 환자의 3/4에서 타액선의 크기증가 소견이 나타난다.³ 타액선에 이환된 경우 조직병리학적으로 타액선의 도관 주위에 림프구의 과도한 침윤소견을 보이며 선조직의 실질이 림프구로 대체되면서 실질조직의 위축이 일어난다. 결국 타액의 분비가 제대로 되지 않아 구강 건조

조증이 일어나게 된다. 타액선의 과도한 림프구 침윤은 림프종을 야기할 수 있는데, 이는 주로 접막관련 림프조직(mucosa-associated lymphoid tissue, MALT)에서 유래된 낮은 악성도의 림프종이다. 정상적으로는 림프조직이 거의 발견되지 않는 타액선에 림프조직이 침윤된 경우의 병인과 기능들에 대한 연구^{4,6}가 이루어졌으며 림프조직이 부분적으로 침윤된 양성 림프상피성 병소(benign lymphoepithelial lesion, BLEL), 근상피성 타액선염(myoepithelial sialadenitis, MESA)과 과다하게 침윤된 림프종과의 관계에 대한 연구^{7,8}가 이루어졌다. Stewart 등⁹은 이하선에 MALT 림프종이 발생된 쉘그렌 증후군 환자에 대한 증례 보고에서 타액선 림프종의 진단시 면역조직화학검사의 중요성에 대해서 언급하였다. 쉘그렌 증후군의 진단은 임상소견, 타액선 조영술과 타액선 스캔 등의 진단 영상 소견 그리고 순 타액선 생검(labial salivary gland biopsy) 등의 조직병리학적 소견을 종합하여 이루어지며¹⁰ 림프종을 수반한 쉘그렌 증후군에서 타액선의 상태, 이환 범위 그리고 합병증 상태를 파악하고자 할 때 전산화 단층촬영을 이용한다.¹¹

저자들은 임상적, 진단영상학적 및 조직 병리학적 검사를 통해 MALT 림프종을 수반한 쉘그렌 증후군으로 진단 내리진 증례를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 이를 보고

접수일 : 2000년 4월 10일 채택일 : 2000년 5월 12일
Correspondence to : Won-Jeong Han
Dept of OMF Radiology, School of Dentistry, Dankook University
San 7-1, Shinboo-dong, Cheonan, Choongnam, Korea
Tel) 0417-550-1984, Fax) 0417-553-3707
E-mail) wjhan@anseo.dankook.ac.kr

하는 바이다.

증 례 보고

1. 임상 소견

환자는 57세 여성으로 약 2주전부터 시작된 우측 이하선부위의 동통성 종창을 주소로 개인병원에 내원하여 초음파 검사 결과 우측 이하선의 타액선염과 좌측 이하선의 림프구 과증식의 진단을 받았으며 약물 투여후 종창은 감소되었으나 정밀검사를 위해 본원으로 의뢰되었다. 임상 검사에서 우측 Stensen관의 개구부에서 농은 나오지 않았으며 좌측 이하선부위에서 직경 1×2cm의 둥글며 경결감이 있고 압박하면 움직임이 있는 종괴가 촉진되었다. 기타 특이한 임상 소견은 없었으며 안과의뢰 결과 양안 건성안으로 판정되었다.

2. 진단 영상 소견

진단 영상법으로는 양측 이하선의 타액선 조영술, 타액선 스캔, 전산화 단층촬영을 시행하였다. 우측 이하선 타액선 조영상에서 실질부분에 점상의 방사선 불투과성 부위가 타액선 전체에 걸쳐 균일하게 관찰되었으며 Stensen도관의 방추모양 확장이 관찰되었다(Fig. 1). 타액분비 촉진제 투여후 타액선 조영상에서 조영제의 잔류 소견이 관찰되었다. 좌측 이하선 타액선 조영상에서 타액선 실질 부분에 균일하게 분포된 점상 또는 구상의 방사선 불투과성 부위가 관찰되었고 정상에 비해 가는 주도관이 관찰되었다(Fig. 2A, B).

^{99m}TcO₄를 이용한 타액선 스캔상에서 악하선과 이하선의 대칭적인 집적감소가 관찰되었고(Fig. 3A) 오렌지쥬스로 타액분비를 자극시킨 영상에서 우측 이하선에서는 방사선 핵종이 그대로 남아 있어 국소적인 집적증가가 관찰



Fig. 1. Panoramic view of right parotid sialogram shows multiple globular collections of contrast material uniformly scattered throughout the gland with some dilation of Stensen's duct.

되었다(Fig. 3B).

전산화단층사진에서 이하선과 악하선이 정상보다 밀도가 증가하여 다소 희게 관찰되었으며 여러 부위에서 국소적으로 방사선 흑화도가 증가하여 선조직의 벌집 모양상(honeycomb glandular appearance)이 관찰되었다. 좌측 이하선의 표재엽 부위내에 약간 증강된 둥근 종괴가 관찰되었다(Fig. 4A, B).

3. 조직병리학적 소견

조직학적 검사결과 우측과 좌측 이하선에서는 정상 선

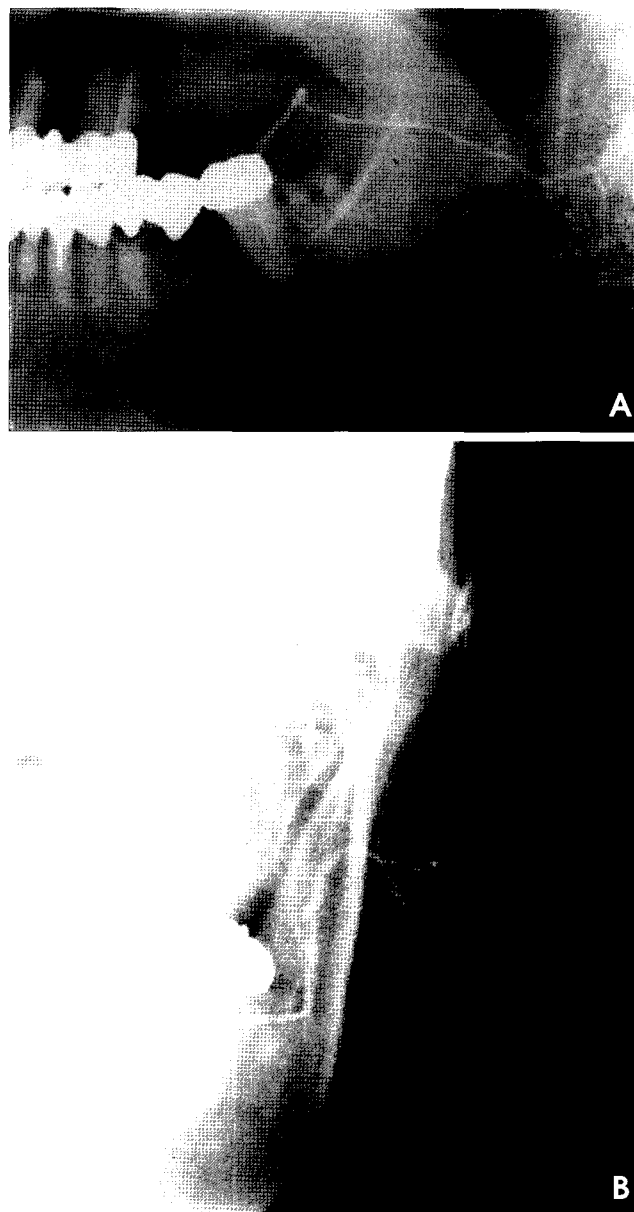


Fig. 2. A, B. Panoramic and skull A-P views of left parotid sialogram show multiple globular collections of contrast material uniformly distributed throughout the gland with the thinning of Stensen's duct.



Fig. 3. **A.** Salivary scan shows decreased uptake of parotid and submandibular gland 20 minutes after administration of the technetium pertechnetate. **B.** Decreased excretion of the parotid gland after stimulation with orange juice can be seen.

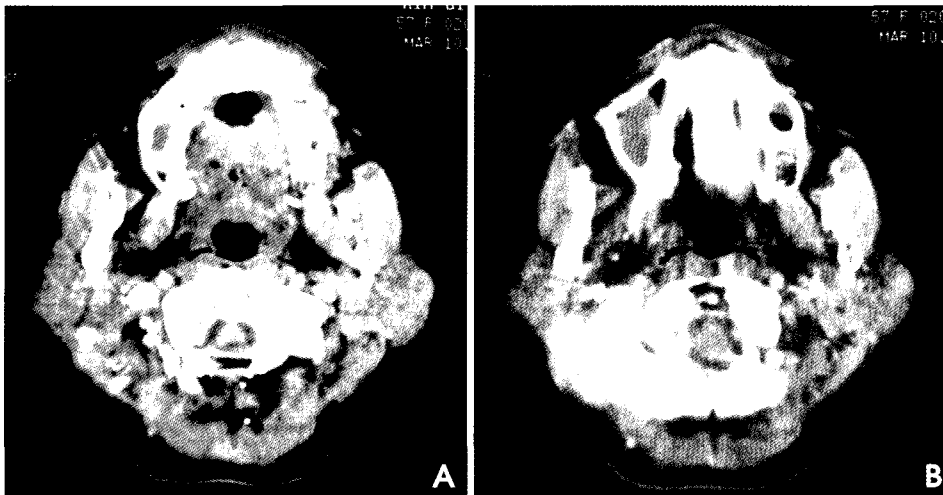


Fig. 4. **A, B.** Axial CT scans show larger, slightly more dense parotid glands than normal. Bilateral parotid enlargement with numeric areas of low attenuation. And discrete mass within left parotid gland can be seen.

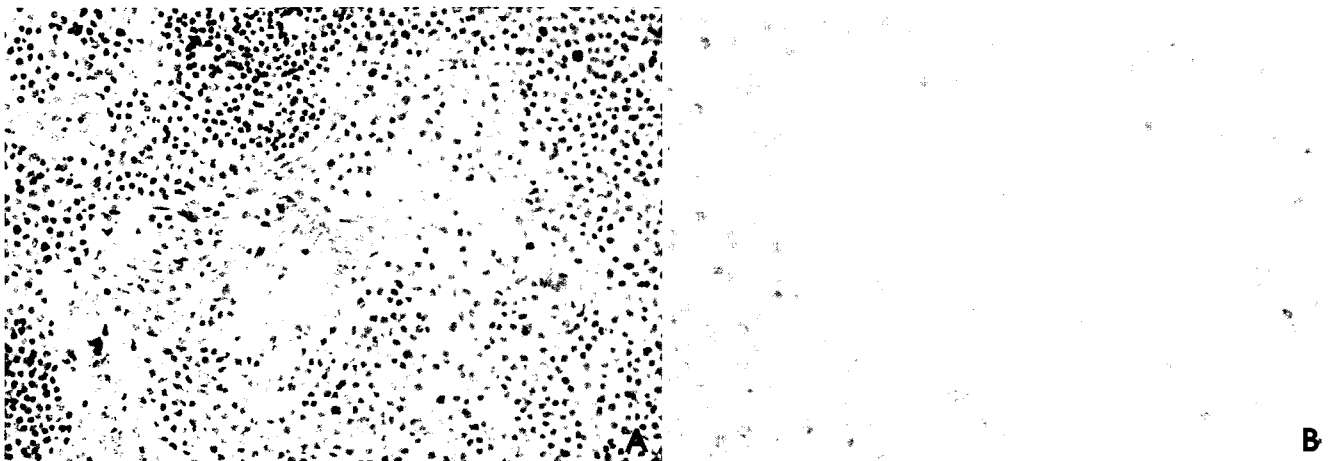


Fig. 5. **A.** Photomicrograph shows dense small lymphocytic infiltration and epimyoeptelial islands(H & E stain, $\times 100$). **B.** Kappa light chain restriction of interglandular plasma cell can be seen(Immunoperoxidase stain, $\times 400$).

조직을 대체하고 있는 림프구 침윤이 관찰되었으며 상피 근상피도(epimyoeptelial islands)가 산재되어 있었다(Fig.

5A). 좌측 이하선에서 선내 혈장세포(interglandular plasma cell)들의 kappa light chain restriction이 관찰되었다(Fig.

5B).

4. 치료

종괴를 포함한 좌측 이하선 표재엽부의 외과적 절제를 시행하였다.

고찰

쉐그렌 증후군은 누선과 타액선 등에 림프구가 침윤되어 안구와 구강에 건조증을 유발시키는 만성 자가면역 질환으로 다른 결체조직이 함께 이환된 경우를 속발성 쉐그렌 증후군이라 한다.¹ 쉐그렌 증후군과 이하선의 이환 정도는 동통을 수반한 타액선의 종창이 나타나는 급성소견에서 만성적인 타액선의 크기증가 그리고 무통성의 타액선 크기증가까지 다양하다.¹² 쉐그렌 증후군은 급성 박테리아 감염 타액선염의 흔한 잠재적 원인이 되기도 하며 주로 포도상 구균(staphylococcus) 또는 폐렴 구균(pneumococcus) 감염으로 인하여 급성 동통, 개구제한, 타액선의 동통성 종창이 나타나고 도관의 입구를 통하여 농이 나오기도 한다.¹³ 본 증례에서 우측 이하선의 급성 임상소견도 타석과 같은 국소적인 요인에 의한 타액선염이라기 보다는 쉐그렌 증후군이 잠재 원인이 된 경우라고 생각할 수 있다. 타액선의 크기 증가는 속발성 쉐그렌 증후군에서보다는 원발성 쉐그렌 증후군에서 더 많이 나타나며 발병율은 25-55%로 다양하고 이하선 또는 악하선의 크기증가는 쉐그렌 증후군 환자의 80%에서 나타난다.¹²

쉐그렌 증후군의 병소는 외분비선의 도관 주위로 점막 관련 림프조직(mucosa associated lymphoid tissue, MALT)이 침윤된 상태로 이러한 점막 관련 림프조직은 주로 점막이나 도관에서 발견되며 점막의 면역 기능에 관여한다.¹⁴ 초기에는 주로 B 림프구들이 침윤되고 후기에는 주로 T 림프구가 침윤된다. 과도하게 침윤된 helper inducer T 림프구로 대체된 타액선의 실질조직은 위축된다.¹⁵ 정상적인 타액선에서는 점막 관련 림프조직이 존재하지 않으나 쉐그렌 증후군에서는 도관 주위에 점막 관련 림프조직의 침윤이 일어나며 이러한 침윤은 타액선 캡슐 외부로는 나타나지 않고 타액선내의 격벽(interlobular septa)도 파괴하지 않으며 정상적인 타액선의 소엽구조(lobular pattern)를 유지하는 양성 림프상피성 병소(benign lymphoepithelial lesion, BLEL), 근상피 타액선염(myoepithelial sialadnitis, MESA)의 소견을 보인다.¹⁶ 양성 림프상피성 병소와 근상피 타액선염은 만성 염증성 침윤으로 타액선의 실질 조직을 위축시키고 상피도를 형성한다.¹⁷ Hyjet 등⁷은 국소적으로 림프조직이 침윤된 초기상태와 과도하고 광범위하게 침윤된 상태 그리고 림프종에 대한 연구에서 점막 관련 림프조직에서 유래한 초기의 타액선 림프종과 림프조직이 침윤된 양성 림프상피성 병소는 조직병리학적으로 감별진단에 어

려움이 있다고 하였다. 그 이유는 림프조직이 과도하게 침윤된 양성 림프상피성 병소를 점막 관련 림프조직에서 유래한 림프종으로 진행하고 있는 상태로 생각하기 때문이다.¹⁸ 악성도가 낮은 림프종과 양성 림프상피성 병소의 감별진단은 면역단백 light chain restriction의 유무를 관찰함으로써 이루어진다. 이는 림프구 침윤이 양성 림프상피성 병소의 반응성 침윤인지 아니면 타액선 림프종의 악성 침윤인지를 구별하는 유용한 방법으로 림프종에서는 혈장 세포(plasma cell)에 kappa light chain restriction이 관찰된다.⁷ 그러나 악성도가 높은 림프종은 일반적인 조직학적 검사를 통해서 양성 림프상피성 병소와 쉽게 감별진단할 수 있다. 쉐그렌 증후군에서 악성 림프종의 발생은 주로 B 세포 림프종(B cell lymphoma)으로¹⁹ 타액선과 누선내에서 발생되며 정상인에서 발생하는 것보다 44배 많고 쉐그렌 증후군의 병력을 가지는 여성에서 호발하며 타액선의 크기 증가, 림프절증 그리고 거비증(splenomegaly)의 임상소견을 보인다.

쉐그렌 증후군의 초기에는 말단의 도관(peripheral intraglandular duct)과 실질조직에만 림프 침윤이 국한되기 때문에 타액선 조영상에서 정상적인 중앙부 도관계와 많은 점상 또는 구상의 조영제상(punctate or globular collection)이 타액선 전체에 균일하게 분포되어 있는 소견이 보인다. 병소가 진행이 됨에 따라 선 실질 조직이 파괴되고 타액 분비가 감소되어 감염의 소견이 나타나고 중앙부 도관계의 확장 소견이 보인다. 타액분비 촉진제를 사용한 후 조영제는 주배출관을 따라 배출되지만 점상 또는 구상의 조영상은 그대로 남아 있다.²⁰ 박테리아에 감염된 타액선염에 비해서 쉐그렌 증후군에서는 점상 또는 구상의 조영제상 크기가 비교적 균일하고 타액선 전체에 균일하게 분포하게 된다.²¹ 타액선 스캔을 이용한 진단 영상은 쉐그렌 증후군 환자에서 타액선의 기능 이상을 나타내는데 유용한 방법으로 모든 주타액선을 비침윤적으로 동시에 관찰할 수 있는 장점을 가지고 있다. 악하선에서 방사선의약품의 집적 감소, 이하선에서 분비의 감소가 쉐그렌 증후군의 진단에 매우 높은 감수성을 보이며²² 쉐그렌 증후군의 초기에 타액선 실질조직의 기능 이상을 찾아내는데 우수하다.²³ 전산화 단층방사선사진상에서는 타액선 특히, 이하선의 크기 증가를 보이고 정상 타액선보다 치밀한 소견이 관찰된다. 이하선 병변이 진행됨에 따라 벌집모양(honeycomb glandular appearance) 소견이 관찰된다. David 등²⁴은 3명의 쉐그렌 증후군환자의 증례 보고에서 쉐그렌 증후군만 있는 환자는 이하선과 악하선이 양측성으로 크기가 증가하였고 림프종을 수반한 쉐그렌 증후군 환자에서는 이하선이 양측성으로 크기가 증가하였으며 편측의 이하선 내부에 분리된 종괴가 있으며 다방성 양상을 가지는 비균일적인 약화(heterogeneous attenuation)가 있다고 하였다.

쉐그렌 증후군의 치료는 안과 치료와 류마치스 치료를

함께 하여야 하며 구강건조증을 치료하기 위해 타액분비 촉진제나 인공타액을 이용한다. 타액선에 발생한 림프종은 외과적 절제를 시행한다.

참 고 문 헌

1. Moutsopoulos HM, Chused TM, Mann DL. Sjögren's syndrome (Sicca syndrome); current issues. *Ann Intern Med* 1980;92:212-26.
2. Whaley K, Williamson J, Wilson T et al. Sjögren's syndrome and autoimmunity in a geriatric population. *Age Ageing* 1972;1:197-206.
3. Moutsopoulos HM, Webber BL, Vlagopoulos TP, Chused TM, Decker JL. Difference in the clinical manifestations of sicca syndrome in the presence and absence of rheumatoid arthritis. *Am J Med* 1972;76:375-83.
4. Ciccone E, Truini M, Grossi CE. Lymphoid complement of the human salivary glands: function and pathology. *Eur J Morphol* 1998;36:252-56.
5. Harris NL. Lymphoid proliferations of the salivary glands. *Am J Clin Pathol* 1999;111:S94-103.
6. Isaacson PG. Mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma. *Semin Hematol* 1999;36:139-47.
7. Hyjet E, Smith WJ, Isaacson PG. Primary B-cell lymphoma of salivary gland and its relationship to myoepithelial sialadenitis. *Hum Pathol* 1988;19:766-76.
8. Quintana PG, Kapadia SB, Bahler DW, Johnson JT, Swerdlow SH. Salivary gland lymphoid infiltrates associated with lymphoepithelial lesions: A clinicopathologic, immunophenotypic and genotypic study. *Hum Pathol* 1997;28:850-61.
9. Stewart A, Blenkinsopp PT, Henry K. Bilateral parotid MALT lymphoma and Sjögren's syndrome. *Br J Oral Maxillofac surg* 1994;32:318-22.
10. Lindvall AM, Jonsson R. The salivary gland component Sjögren's syndrome: An evaluation of diagnostic methods. *Oral Surg Oral Med Oral pathol* 1986;62:32-42.
11. March DE, Rao VM, Zwillenberg D. Computed tomography of salivary glands in Sjögren's syndrome. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1989;115:105-6.
12. Levy DM, ReMine WH, Devine KD. Salivary gland calculi. *JAMA* 1962;181:1115-1119.
13. Scully C. Sjögren's syndrome: Clinical and laboratory features, immunopathogenesis and management. *Oral Surg Oral Med Oral pathol* 1986;62:510-23.
14. Harris NL. Extranodal lymphoid infiltrate and mucosa associated lymphoid tissue (MALT). A unifying concept. *Am J Surg Pathol* 1991;15:879-84.
15. Isenberg DA, Rowe D, Tookman A, Griffiths M, Paice E, Stewart J. An immunohistological study of secondary Sjögren's syndrome. *Ann Rheum Dis* 1984;43:470-6.
16. Talal N. Sjögren's syndrome; historical overview and clinical spectrum of disease. *Rheum Dis Clin North Am* 1992;18:507-15.
17. Batsakis JG, Bernacki EG, Rice DH, Stebler ME. Malignancy and the benign lymphoepithelial lesion. *Laryngoscope* 1975;85:389-99.
18. Schmid U, Helbron D, Lennert K. Development of malignant lymphoma in myoepithelial sialadenitis (Sjögren's syndrome). *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol* 1982;395:11-43.
19. Zulman J, Talal N. Evidence that the malignant lymphoma of Sjögren's syndrome is a monoclonal B-cell neoplasm. *N Engl J Med* 1978;299:1215-20.
20. Som PM, Curtin HD. *Head and neck imaging*. 3rd ed. St. Louis: Mosby-Year Book Inc; 1996. p. 858-61.
21. Som PM, Shugar JMA, Train JS. Manifestations of parotid gland enlargement: radiographic, pathologic and clinical correlations. I. The autoimmune pseudosialectasias. *Radiology* 1981;141:415-9.
22. Aung W, Yamada I, Umehara I, Ohbayashi N, Yoshino N, Shibuya H. Sjögren's syndrome: Comparison of assessments with quantitative salivary gland scintigraphy and contrast sialography. *J Nucl Med* 2000;4:257-62.
23. Bohuslavizki KH, Brenner W, Wolf H et al. Value of quantitative salivary gland scintigraphy in the early stage of Sjögren's syndrome. *Nucl Med Commun* 1995;16:917-22.
24. David EM, Vijay MR, David Z. Computed tomography of salivary glands in Sjögren's syndrome. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1989;115:105-6.